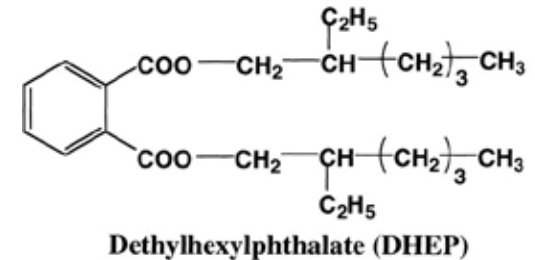
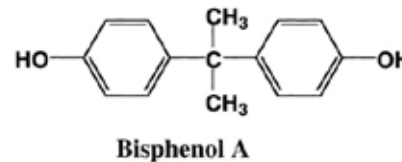
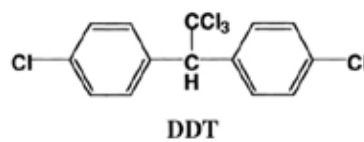
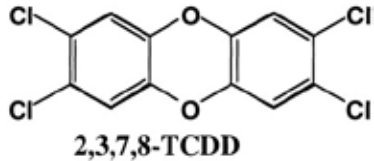


Disruptors en el cicle hormonal



Dr. Xavier Gironès

Direcció de Recerca i Innovació

Fundació Universitària del Bages

UManresa – Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC)

xgirones@umanresa.cat

UMANRESA
UNIVERSITAT DE VIC
UNIVERSITAT CENTRAL
DE CATALUNYA

FUB
FUNDACIÓ
UNIVERSITÀRIA
DEL BAGES

à Què són els disruptors hormonals? *Endocrine Disrupting Chemicals (EDC)*



També anomenats interruptors endocrins o disruptors endocrins.

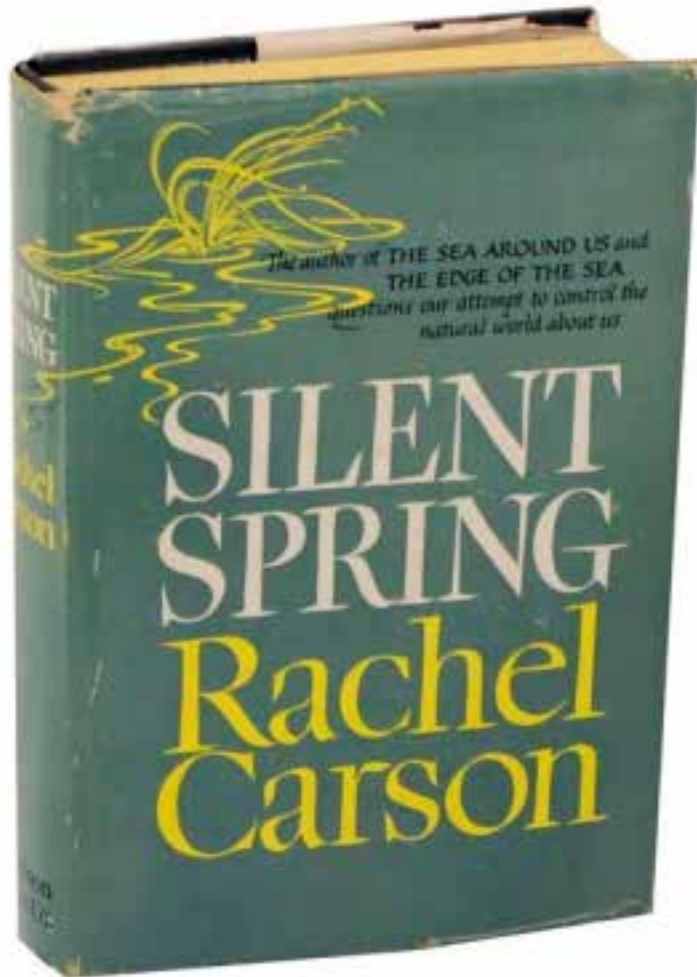
- Són substàncies exògenes, naturals o creades per l'acció de l'Home.
- Alteren la funció del sistema endocrí.
- Causen efectes adversos a la salut de les persones sanes i de la seva descendència.

à Tipus de disruptors hormonals

- Hormones naturals animals i fitoestrògens.
- Substàncies artificials (hormones sintètiques, productes químics, pesticides, additius plàstics, combustibles, dioxines...).

à Com actuen?

- Mimetitzen l'acció d'una hormona natural (estrogen, testosterona...).
- Bloquegen receptors o modifiquen la proteïna de transport hormonal.
- Interfereixen a la síntesi, transport, metabolisme i excreció hormonal.
- Canvis en els factors de transcripció genètica / metilacions de l'ADN.



*Rachel Carson (1907-1964),
biòloga, escriptora i divulgadora
científica.*

- Primera vegada que s'adverteix dels efectes nocius del pesticides al medi ambient.
- Primer llibre divulgatiu sobre l'impacte ambiental.
- El Departament d'Agricultura dels EEUU va revisar la seva política sobre pesticides.
- Es va prohibir el DDT.
- Es va crear l'Agència de Protecció Ambiental dels EEUU.



à Els orígens: "Silent Spring". *Rachel Carson*

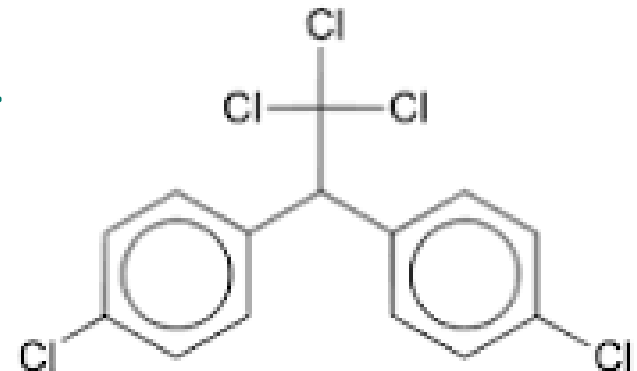




- Utilitzat com a insecticida en el control de la Malària, Febre Groga, Tifus i moltes altres infeccions provocades per insectes vectors.
- Escassa o nul·la biodegradabilitat.
- Poca solubilitat en aigua. Liposoluble.
- Afecta sobretot al sistema nerviós central i perifèric i el fetge.
- Embriotòxic.
- Carcinogen en teixit hepàtic.
- Efectes nocius al sistema immune.
- **Considerat un disruptor hormonal en bloquejar el receptor dels andrògens.**



...existeixen molts més EDCs...



Medscape® www.medscape.com

"Really?"

Yes...
desPLEX®
 to prevent ABORTION, MISCARRIAGE and
 PREMATURE LABOR

*recommended for routine prophylaxis
 in ALL pregnancies . . .*

96 per cent live delivery with **desPLEX**
 in one series of 1200 patients*—
 — bigger and stronger babies, too.^{1, 2}

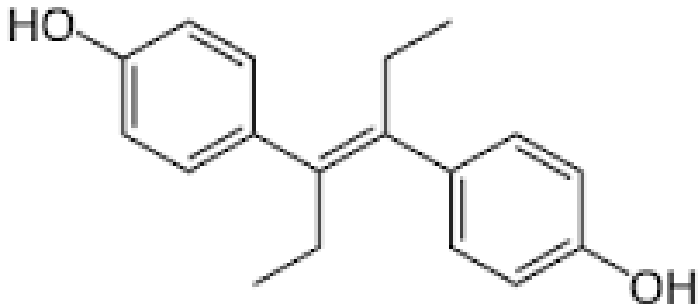
No gastric or other side effects with **desPLEX**
 — in either high or low dosage^{3, 4, 5}

Source: J Midwifery Womens Health © 2003 Elsevier Science, Inc.

- Forma sintètica de l'hormona femenina estrogen.
- Es receptava a les dones embarassades entre els anys 1940 i 1971 per prevenir avortaments espontanis, parts prematurs i altres complicacions relacionades amb l'embaràs.

Efectes tòxics:

- **Dones:** Malformació d'úter i/o trompes, càncer de vagina de cèl·lules clares, baixa fertilitat...
- **Homes:** criptorquidisme, testicles petits, quists de epidídim, baixa qualitat espermàtica, infertilitat...





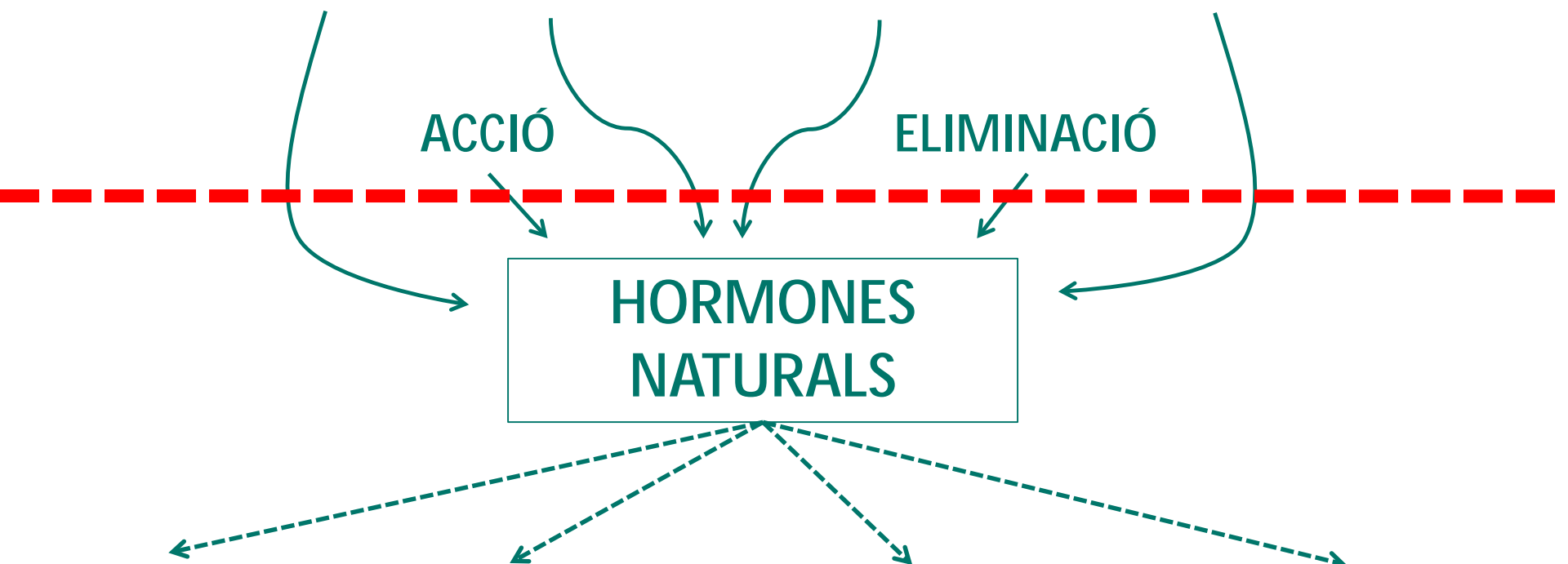
SÍNTESI SECRECIÓ TRANSPORT ACOPLAMENT

ACCIÓ ELIMINACIÓ

**HORMONES
NATURALS**

Homeòstasi Reproducció Desenvolupament Comportament

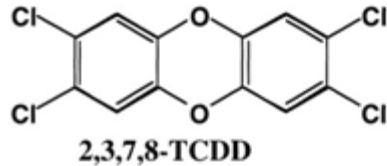
DESORDRE PATOLÒGIC



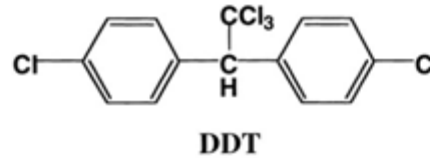


à Alguns altres protagonistes...

DIOXINES - subproducte de l'agent taronja



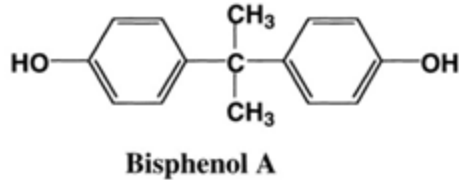
ORGANOCLORATS - DDT



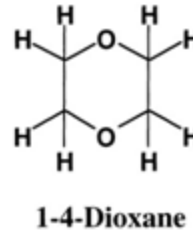
TRIBUTILS - Additiu de pintures, antiincrustant



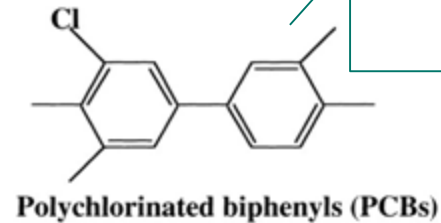
BISFENOLS - Fabricació de plàstics



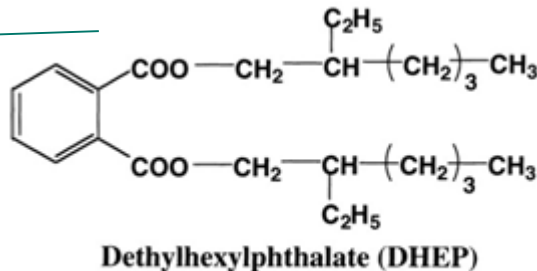
DIOXANS - dissolvent



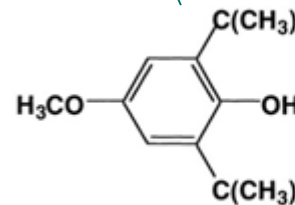
BIFENILS - Transformadors, motors, cables, plaguicides



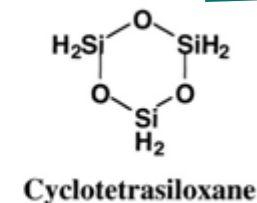
FTALATS - Cosmètics, insecticides, sabor amarguent



BUTILANISOLS - E320

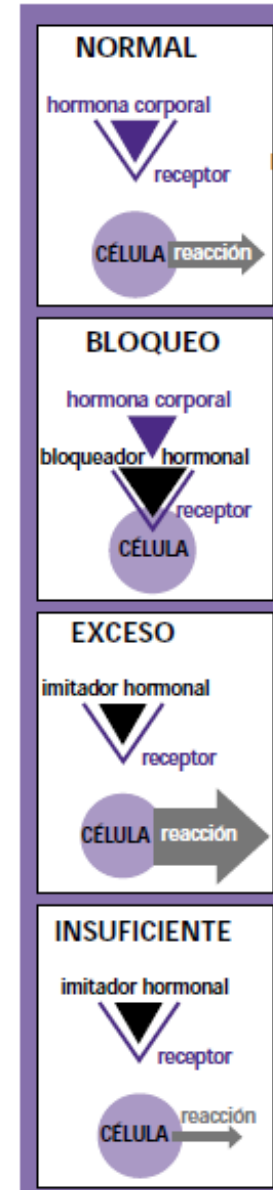


SILICOLS - Cosmètica, silicones

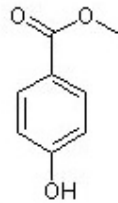


à Alguns altres protagonistes...

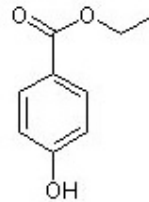
SUSTANCIAS	ALGUNOS SECTORES AFECTADOS
Plaguicidas y herbicidas	Química. Agricultura. Fumigación. Limpieza. Educación.
ALQUILFENOLES	Fabricación de detergentes. Fabricación agroquímicos. Agricultura.
BISFENOL-A	Química. Fabricación y transformación de plásticos. Construcción. Metal. Plásticos.
DIOXINAS	Química. Papel y pasta de papel. Gestión de residuos. Metal.
DISOLVENTES (ej. percloroetileno)	Química. Metal. Textil. Limpieza.
ESTIRENO	Química. Fabricación y transformación de plásticos.
FTALATOS	Fabricación y transformación de plásticos. Metal. Limpieza. Cosméticos. Textil.
PBB	Eléctrico y electrónico. Fabricación e instalación de cableado y materiales ignífugos. Construcción.
PCBs	Sector eléctrico. Metal. Gestión de residuos.
Tributilestano (TBT)	Química. Naval.



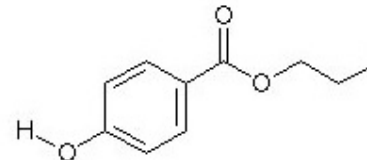
Xenoestrogens
The Paraben Family
(para-hydroxy alkylbenzoates)



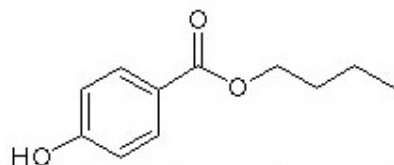
Methylparaben



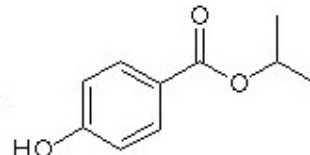
Ethylparaben



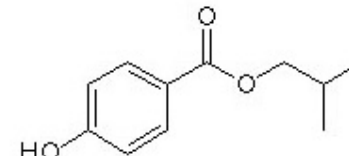
Propylparaben



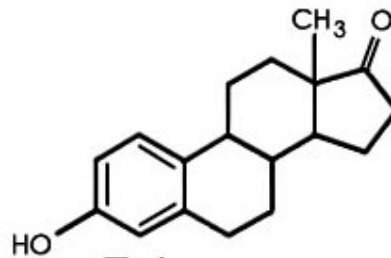
butylparaben



Isopropylparaben



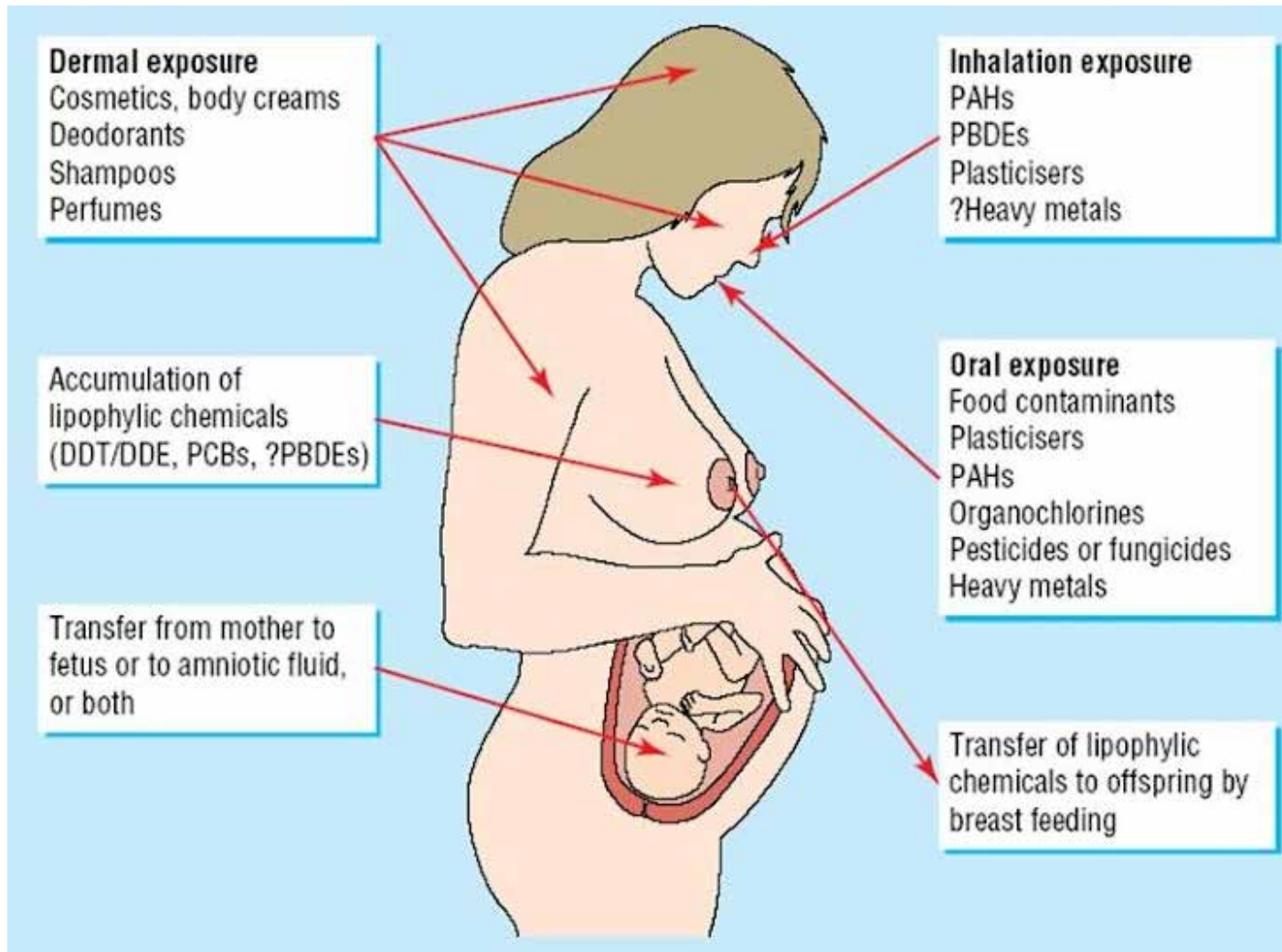
Isobutylparaben



Estrogen
for comparison



à Vies d'exposició dels disruptors endocrins



Agricultura, ramaderia, pràctiques forestals. Indústria química. Plantes de residus i reciclatge. Plantes depuradores. Productes de consum. Aliments / Aigua / Aire. Compostos farmacèutics. **Inadvertida**

Rutes d'exposició humana a alguns químics ambientals habituals que actuen com a disruptors endocrins. DDE: diclor bis-etilen, DDT: diclordifeniltricloetà, PAHs: hidrocarburs aromàtics policíclics, PCBs: bisfenils policloridats.



à Presència de disruptors endocrins al cos de la dona

- 150 mostres de placentes analitzades
- Detecció de: DDT, Endosulfà-eter (DDE), Endosulfà-diol (DDD)...
- Presència de pesticides associat a menor pes del nadó
- Major IMC de la mare associat a major concentració de DDE

Table 2
Residues of DDTs in placenta extracts

Pesticide	Mean ^a	±SD	Median ^a	Maximum ^a	Frequency (%)
<i>p,p'</i> -DDT	1.02	1.47	0.50	8.66	59.00
<i>o,p'</i> DDT	0.60	0.78	0.50	3.55	58.94
<i>p,p'</i> -DDE	2.37	2.80	1.78	28.29	96.03
<i>o,p'</i> -DDD	1.42	2.47	0.50	19.01	56.70
∑DDTs	5.23	5.28	3.69	31.50	99.33

^a ng/g of placenta.

Table 4
Residues of aldrin, endrin and dieldrin in placenta extracts

Pesticide	Mean ^a	±SD	Median ^a	Maximum ^a	Frequency (%)
Aldrin	0.24	0.60	–	4.79	26.49
Endrin	0.70	1.32	–	8.83	33.11
Dieldrin	0.25	0.59	–	3.68	22.51

– = <LOD.

^a ng/g of placenta.

Table 3
Residues of endosulphan in placenta extracts

Pesticide	Mean ^a	±SD	Median ^a	Maximum ^a	Frequency (%)
E-I	0.67	1.37	0.28	11.16	58.95
E-II	0.40	1.30	–	12.90	24.50
E-ether	0.12	0.19	0.10	1.39	52.32
E-diol	5.11	5.23	4.46	26.23	76.86
E-lactone	0.81	2.43	–	27.31	43.30
E-sulphate	0.68	1.44	–	8.29	47.70
∑Endosulphans	8.79	8.42	7.06	49.78	98.30

E = endosulphan; – = <LOD.

^a ng/g of placenta.

Lopez-Espinosa MJ, Granada A, Carreno J, Salvatierra M, Olea-Serrano F, Olea N.
Organochlorine pesticides in placentas from Southern Spain and some related factors.
Placenta. 2007 Jul;28(7):631-8. Epub 2006 Nov 15.



- **Trastorns endocrins directes**
 - Sistema reproductiu
 - Maduració sexual
 - Diabetis
 - Disfuncions tiroïdals
 - Obesitat
- **Processos de desdiferenciació cel·lular i tumorals**
 - Càncer de mama, testicular i ovari.
- **Alteracions del sistema nerviós central i perifèric**
 - Dany al nervi perifèric
 - Esquizofrènia
 - Malaltia d'Alzheimer





à Resum de les conseqüències tòxiques dels disruptors endocrins



Tabla 1. Compuestos plaguicidas listados en el censo europeo de disruptores endocrinos

	Producción	Persistencia	Categoría ^a	Grupo ^b
Pesticidas				
Carbendazima	*		2	II
Aldrín		*	2	II
Clordano		*	1	I
Dieldrín		*	2	II
Endosulfán	*	*	2	II
Endrín		*	2	II
Kepona		*	1	I
Mirex		*	1	I
Toxafeno		*	1	I
Nonaclor		*	3	III
2,4 D	*		2	II
Procloraz	*		2	II
DDT		*	1	I
Dicofol	*		2	II
Iprodiona	*		2	II
Vinclozolina	*		1	I
Maneb	*		1	I
Metam sódio	*		1	I
Tiram	*		1	I
Zineb	*		1	I
Ziram	*		2	II
Lindano	*		1	I
Diuron	*		2	II
Linurón	*		1	I
Diazinón	*		2	II
Dimetoato	*		2	II
Fentión	*		3	III
Malatión	*		2	II
Paratión	*		2	II
Aminotriazol	*		1	II
Atrazina	*		1	I
Simazina	*		2	II
Triadimefón	*		2	II
Alacloro	*		1	I
Dibromoetano	*		3	III
Heptacloro		*	2	II
Bromometano	*		2	II
Nitrofenol	*		1	II
Paracuat	*		3	III
Propanil	*		2	II

à Llistat identificat de disruptors endocrins



Tabla 2. Compuestos industriales listados en el censo europeo de disruptores endocrinos

	Producción ^a	Persistencia	Categoría ^b	Grupo ^c
Compuestos industriales				
Estireno	*		1	I
Octaclorostireno		*	3	III
Clorofenoles	*		2	II
Hexaclorobenceno	*		1	I
Alquilfenoles	*		1	II
Bis-2-etilhexiladipato	*		3	III
Ftalatos	*		1,2,3	I,II
Bisfenol A	*		1	I
Epiclorohidrin	*		3	III
Difenil	*		3	III
o-fenilfenol	*		2	II
PCB		*	1,2,3	I,II
PBB		*	1,2	I,II
Naftol	*	*	3	III
Dioxinas		*	1	I
Furanos		*	1,2	I,II
TBT	*		1	I,III
3,4-dicloroanilina	*		1	I
4-Nitrotolueno	*		1	III
Benzofenona	*		3	III
Disulfuro de carbono	*		2	II
Dimetilformamida	*		3	III
Etilenglicol	*		3	III
Percloroetileno	*		2	II
Fenol	*		3	III
Resorcinol	*		1	I
Acetato de vinilo	*		3	III
Metales			3	III

^a Volumen de producción superior a 1.000 Tm/año.

^b Si.

^c Categoría 1: evidencia de disrupción endocrina; categoría 2: sospecha de disrupción endocrina; categoría 3: ausencia de datos sobre su disrupción endocrina.

^d Grupo I: evidencia de disrupción endocrina (categoría 1) y alto nivel de exposición en humanos o animales; grupo II: evidencia de disrupción endocrina (categoría 1) con niveles medios de exposición o sospecha de disrupción endocrina (categoría 2); grupo III: evidencia de disrupción endocrina (categoría 1) con bajos niveles de exposición, o ausencia de datos sobre su disrupción endocrina (categoría 3).

Més de 570 substàncies



à Resum de les conseqüències tòxiques dels disruptors endocrins

MUJERES	HIJAS	HIJOS	HOMBRES
Cáncer de mama	Pubertad precoz	Criptorquidia o no descenso testicular	Cáncer de testículo
Endometriosis	Cáncer vaginal	Hipospadias	Cáncer de próstata
Muerte embrionaria y fetal	Mayor incidencia de cánceres	Reducción del número de espermatozoides	Reducción del número de espermatozoides
Malformaciones en la descendencia	Deformaciones en órganos reproductores Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central Bajo peso de nacimiento Hiperactividad Problemas de aprendizaje Disminución del coeficiente y de la comprensión lectora	Disminución del nivel de testosterona Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central Bajo peso de nacimiento Hiperactividad Problemas de aprendizaje Disminución del coeficiente y de la comprensión lectora	Reducción calidad del esperma Disminución del nivel de testosterona Modificaciones de concentraciones





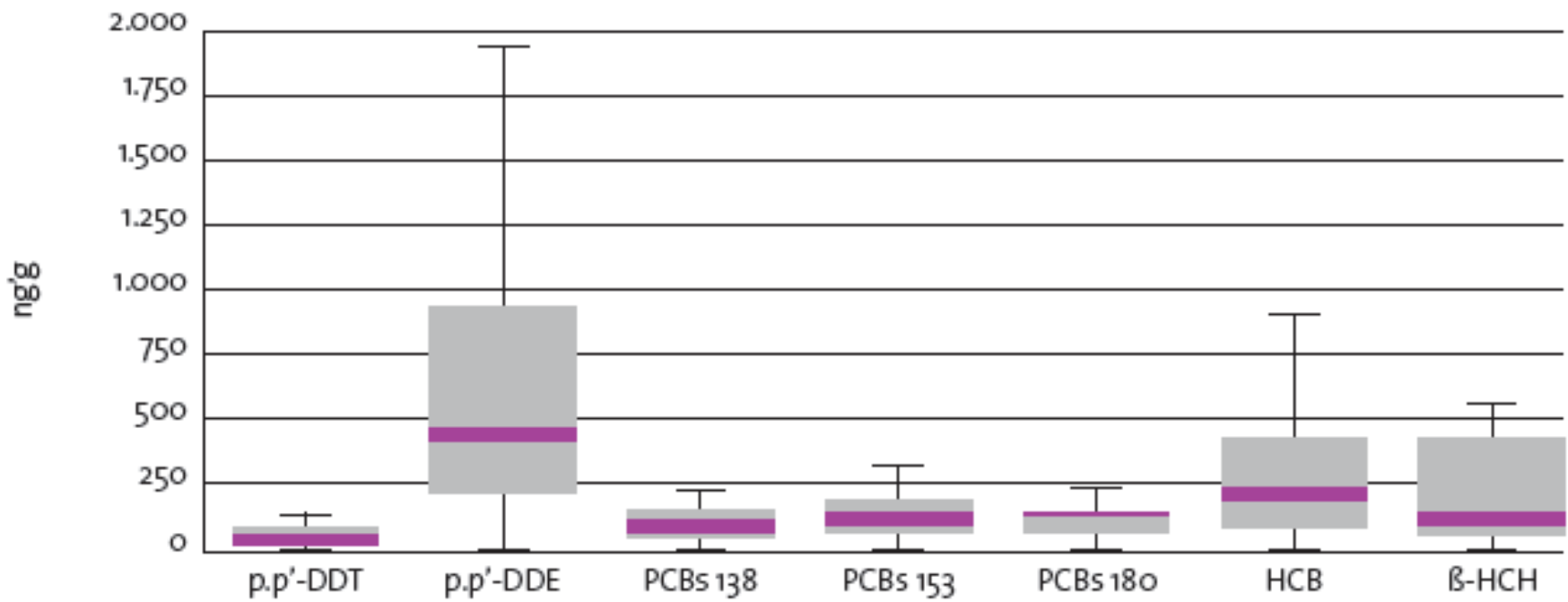
à Resum de les conseqüències tòxiques dels disruptors endocrins

Sustancia química	Uso	Acción EDC	Efecto sobre la salud
Atrazina	Herbicida	Incremento expresión aromatasa	Diferenciación y desarrollo sexual masculina
Bisfenol A (BPA)	Resinas epoxi, papel térmico Envases alimentos	Se une al ER, mER, ERR, PPAR, puede formar uniones débiles con el receptor de la TH y AR	Función y desarrollo de la próstata, la mama, el cerebro, sistemas reproductor e inmune, metabolismo.
Clorpirifós	Insecticida	Antiandrogénico	Alteración del receptor de la acetilcolina (cerebro)
Dioxinas cloradas (TCDD)	Contaminante generado durante procesos industriales y de combustión con presencia de cloro (Ej. incineración de residuos).	Se une a AhR	Estrés oxidativo. Alteraciones de la espermatogénesis, la función inmune y del desarrollo dental y óseo, de la reproducción femenina, de la glándula mamaria y de la conducta
Hexaclorobenceno	Contaminante generado durante procesos industriales y de combustión con presencia de cloro (Ej. incineración de residuos).	Regula la fijación del TRE, se une débilmente al AhR	Ansiedad y conducta agresiva
Metoxicloro	Insecticida	Fija el ER	Sistema inmune
Alcanfor 4-metilbencideno (4-MBC)	Pantalla UV	Débilmente estrogénico	Conducta sexual
Metil parabeno	Conservante	Estrogénico	Organización del tejido uterino
Nonilfenol	Detergentes	Débilmente estrogénico	Metabolismo de la testosterona
PCB ₅₁₈₀	Lubricante industrial, refrigerante	Alteración de la ruta del glutamato. Mimetiza el estrógeno	Diabetes (humanos)
Perclorato	Carburantes, fuegos artificiales	Bloquea la captación de yodo, altera la TH	Concentraciones de TSH (humanos)
Óxido de tributilestaño	Pesticidas, conservación de la madera	Fija el PPAR	Obesidad
Triclosan	Agente bactericida	Efectos antitiroideos, actividad androgénica y estrogénica	Alteración de la respuesta uterina al etenilestradiol

ER, estrogen receptor; mER, membrane-associated ER; AR, Androgen receptor; ERR, estrogen related receptor; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; PRGR, progesterone receptor; RXR, retinoid X receptor; TH, thyroid hormone; TRE, thyroid response element.



Figura 2: Concentraciones de 7 Contaminantes Orgánicos Persistentes (COP) en más de un 90% de las personas monitorizadas en Cataluña



Fuente: Miquel Porta, Elisa Puigdomènech, Magda Gasull y Magda Bosch de Basea. Distribución de las concentraciones séricas de compuestos orgánicos persistentes (COPs) en una muestra representativa de la población general de Cataluña. Barcelona: Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña, IMIM y Universidad Autónoma de Barcelona, 2009.



Tabla 4. Carga total efectiva de xenoestrógenos (TEXB) en suero y tejido adiposo de mujeres con cáncer de mama y de casos control.

	Casos (n = 198)		Controles (n = 260)		
	GM	GSD ^a	GM	GSD	p ^b
DDE ^c	326,86	2,78	307,34	3,62	0,57
Aldrin ^c	2,84	4,12	2,37	4,21	0,33
Endosulfan-ether ^c	0,79	1,95	0,75	1,81	0,66
Lindano ^c	6,12	2,84	5,82	3,02	0,67
TEXB-alpha ^d	44,60	14,73	31,79	14,30	0,20
TEXB-beta ^d	76,48	13,74	72,70	14,44	0,86

a GM, media geométrica; GSD, desviación geométrica estándar.

b Ensayo Student's t.

c ng/g de grasa.

d Picomolar de Estradiol equivalente (Eq)/gr de grasa.



Factors clau a tenir en consideració sobre la seva acció tòxica:

1. El moment de l'exposició és determinant. Si actuen en un període crític (primers estadis de desenvolupament del fetus) poden produir lesions irreversibles.
2. Els seus efectes poden NO aparèixer en el moment de l'exposició.
3. No existeix una concentració caracteritzada a partir de la qual es desenvolupa l'efecte tòxic.
4. Poden actuar de manera combinada. Diversos disruptors poden tenir accions sinèrgiques, antagòniques o additives.

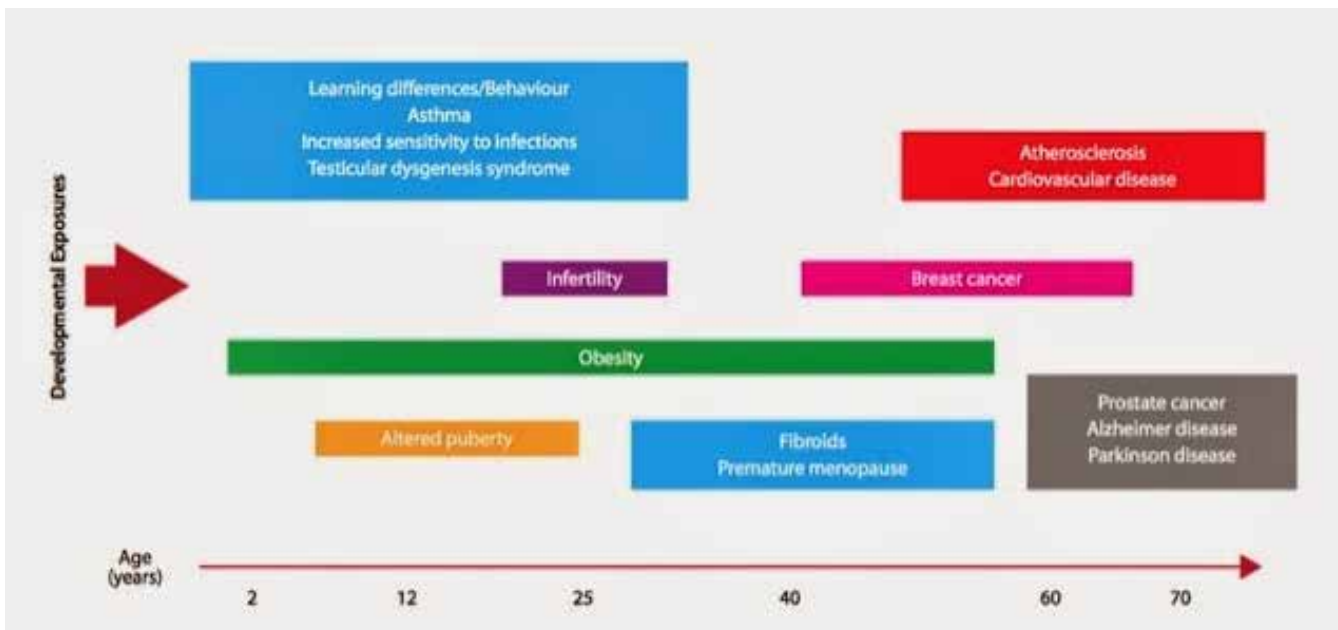
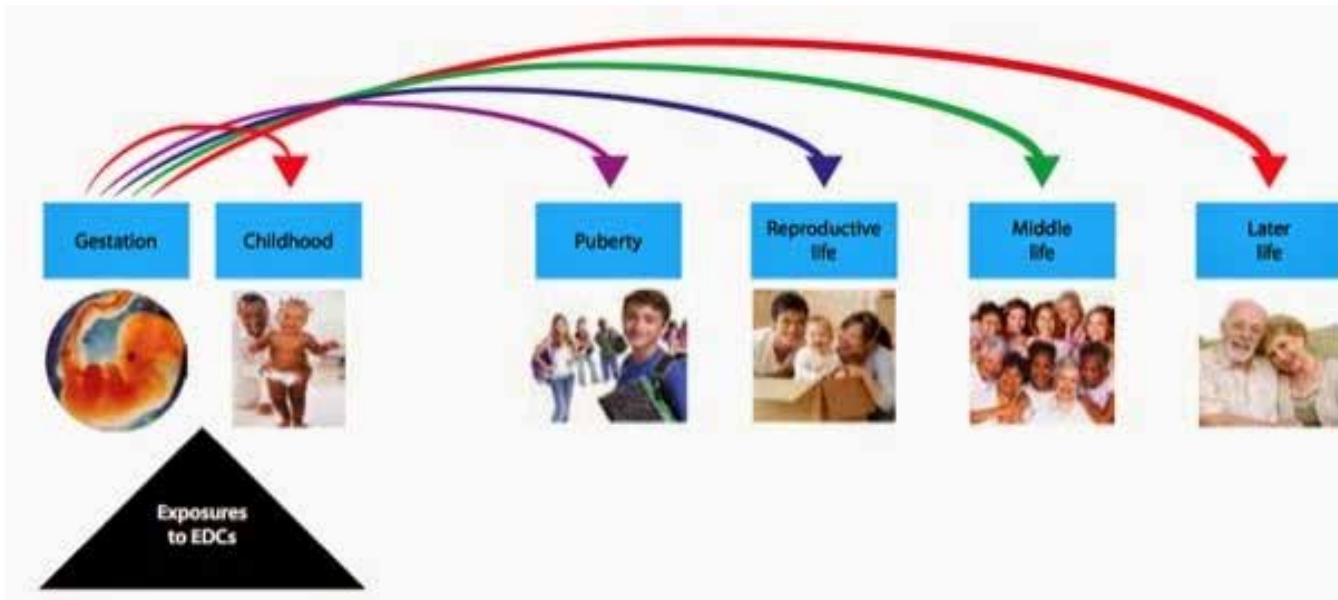




Escenari associat als disruptors endocrins:

- Es tracta d'un compost molt poc biodegradable, que pot viatjar per aigua i aire i que s'acumula a la cadena tròfica.
- Comportament de dosi/resposta no-lineal.
- Canvis biològics a concentracions baixes difereixen de les altes.
- Múltiples exposicions.
- Durant llargs períodes de temps.
- Problemes de salut sempre de caràcter multifactorial.
- Associació amagada entre l'efecte i el moment d'exposició.
- No existeix una dosi de risc "zero", ni es coneix la dosi "límit".
- Poden produir efectes a diverses generacions.

à Resum de les conseqüències tòxiques dels disruptors endocrins





- Disfunció tiroïdal.
- Retards en el creixement.
- Disminució de la fertilitat.
- Pèrdua eficàcia aparellament.
- Anomalies en el comportament.
- Alteracions metabòliques.
- Desmasculinització.
- Feminització.
- Augment incidència de tumors.

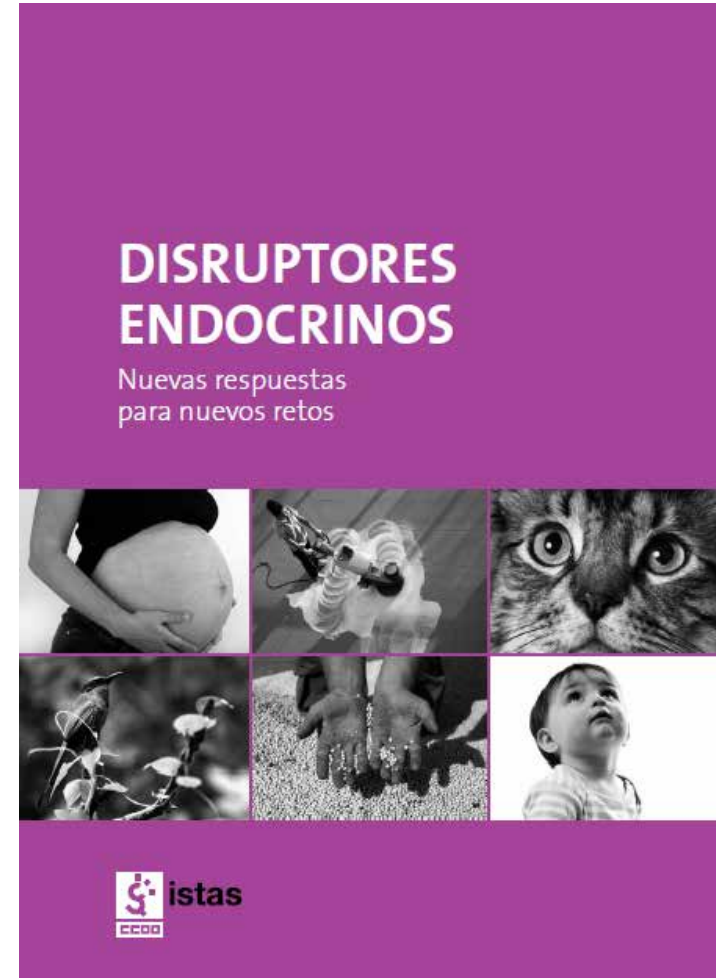


Tabla 5. Grupos de EDC relacionados con efectos sobre la salud humana y la fauna silvestre

Sustancias	Investigados en relación a...																		
	Efectos sobre la salud humana												Efectos sobre la vida silvestre						
	Salud reproductiva masculina	Pubertad precoz femenina	Fecundidad femenina	Síndrome de ovarios poliquísticos	Fertilidad femenina	Endometriosis	Fibroides uterinos	Cáncer de mama	Cáncer de próstata	Cáncer de testículos	Cáncer de tiroides	Neurotoxicidad durante el desarrollo	Síndrome metabólico	Invertebrados	Peces	Anfibios	Reptiles	Aves	Mamíferos
PCBs, PCDDs, PCDFs*	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●
Éteres polibromados (PBDEs)	●	●					●			●		●	●			●		●	●
Compuestos perfluorados (PFCs)			●									●	●		●	●		●	
DDT/DDE	●	●	●		●	●	●	●	●			●	●		●	●	●	●	●
Plaguicidas	●	●	●		●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
Metales pesados	●	●	●		●			●	●			●	●					●	●
Alquilfenoles, bisfenol A, parabenos		●		●	●		●				●	●	●	●	●	●	●		
Ftalatos	●	●			●	●	●			●		●	●		●	●			
Farmacéuticos estrogénicos	●				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●	
Fitoestrógenos		●	●			●	●	●		●	●							●	
Organoestánicos											●	●		●					



Dany a la salut reproductora

Dany al sistema reproductor masculí

Disminució de la qualitat del semen

Criptorquídia

Hipospàdies

Alteracions en el sistema reproductor femení

Pubertat precoç

Reducció de la fecunditat femenina

Síndrome d'ovaris poliquístics

Reducció de la fertilitat i danys congènits

Endometriosis

Fibroides uterins

Tumors en òrgans hormono-dependents

Càncer de mama, pròstata, testicle i tiroides

Alteracions en el desenvolupament del sistema neurològic

Malalties metabòliques

Trastorns del sistema neuroimmunològic



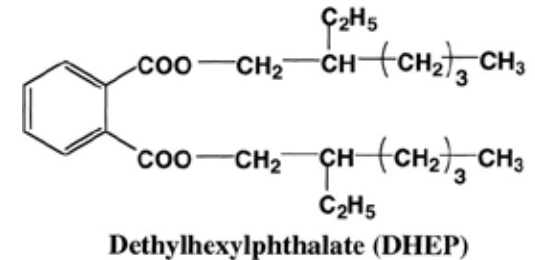
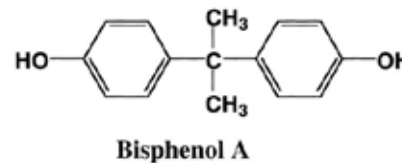
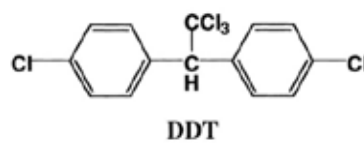
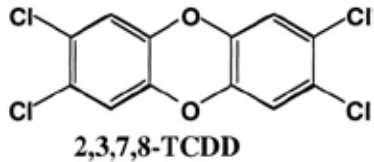
En població masculina:

- Demanda creixent tècniques de reproducció assistida.
- Deteriorament qualitat seminal.
- Increment en la incidència càncer de testicle.
- Major prevalença de malformacions congènites: criptorquídia i hipospàdies.
- ...



**EU CONFERENCE ON
ENDOCRINE DISRUPTORS**
CRITERIA FOR IDENTIFICATION AND RELATED IMPACTS
Brussels, 1st June 2015

Disruptors en el cicle hormonal



Dr. Xavier Gironès

Direcció de Recerca i Innovació

Fundació Universitària del Bages

UManresa – Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC)

xgirones@umanresa.cat

UMANRESA
UNIVERSITAT DE VIC
UNIVERSITAT CENTRAL
DE CATALUNYA

FUB
FUNDACIÓ
UNIVERSITÀRIA
DEL BAGES